

Боль в спине.

Концепция назначения НПВП

Практикум для невролога

Данилов Ан. Б., д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Шугурова И. М., канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

История человечества ведет свой отсчет от начала верхнего палеолита и насчитывает около 40 тысяч лет. И в течение всего этого времени у человека НЕ болела спина. Боль в спине — это плата за блага цивилизации и изменение образа жизни в течение всего лишь последних 50 лет. Рост уровня комфорта современного человека неразрывно связан с ростом сопутствующих этому комфорту заболеваний, ухудшающих качество жизни. И на сегодняшний день боль в спине практически самая распространенная клиническая ситуация, с которой сталкивается до 80 % жителей Земли. Обнадеживающим является тот факт, что международным медицинским сообществом разработаны клинические рекомендации на основании данных доказательной медицины, следование которым позволяет помочь пациенту с болью в спине при условии его мотивированного сотрудничества с лечащим врачом, объективной дифференциальной диагностике и рациональной фармакотерапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинический подход к пациенту с болью в спине основан на сборе анамнеза и анализе результатов клиничко-неврологического обследования для выяснения вероятных причин болевого синдрома и выраженности неврологических нарушений. Это позволяет включить пациента в одну из трех групп для определения оптимальной тактики терапии:

- 1 группа — неспецифическая (первичная) боль в спине (около 90 % всех случаев);
- 2 группа — боль в спине, ассоциированная с радикулопатией (3–6 %) или стенозом спинномозгового канала (3–4 %);
- 3 группа — боль в спине, ассоциированная со специфическим процессом на спинальном уровне (онкология, инфекционный процесс, анкилозирующий спондилит, компрессионный перелом позвонка, синдром конского хвоста — не более 1 % в популяции пациентов с болью в спине).

На основании приведенных статистических данных можно с уверенностью утверждать, что у абсолютного большинства пациентов этой категории будет диагностирована неспецифическая боль в спине. С одной стороны, это облег-

чает задачу лечащего врача, так как снижается риск развития серьезных инвалидизирующих осложнений. С другой стороны — врач должен подобрать единственно эффективный алгоритм терапии на основании клинических рекомендаций, но с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, что позволит избежать хронизации болевого синдрома.

Необходимо учесть ряд важных моментов, которые часто недооценены на пути к полному излечению пациента с болью в спине.

- I. Обязателен анализ неблагоприятных психоэмоциональных факторов и стрессовых ситуаций в жизни больного, так как в большинстве случаев именно они служат предикторами прогноза выздоровления. К факторам, ухудшающим прогноз и затрудняющим реабилитацию, относят высокую тревожность, депрессию, катастрофизацию, пассивную копинг-стратегию, неудовлетворенность работой, соматизацию. В этих случаях должна быть разработана мультидисциплинарная программа реабилитации.
- II. Наличие грыжи диска у больных с люмбаго встречается часто, но не является обязательной причиной такого болевого син-

дрома. Чтобы определить, страдает ли нервный корешок и какова степень его поражения, необходимо провести неврологическое обследование, которое должно включать оценку мышечной силы, рефлексов и чувствительности — в соответствии с локализацией корешка. Об уровне поражения корешка только по иррадиации боли судить нельзя. Только сочетание боли с гипестезией в соответствующем дерматоме может служить надежным подтверждением радикулопатии.

- III. Исключение спинального стеноза, для которого характерно сочетание боли в покое с болью при ходьбе без необходимости остановки для отдыха. Боль при спинальном стенозе распространяется по ходу корешка от ягодицы до стопы, но имеет иной характер, чем при изменении межпозвоночных дисков: больные чаще ее характеризуют как постоянную, выраженную, не имеющую динамики в течение суток или усиливающуюся в ночное время, при длительном стоянии, сидении. Кроме того, пациенты со спинальным стенозом, в отличие от страдающих грыжей диска, никогда не жалуются на невозможность разогнуться (при умывании), не имеют наклона туловища в сторону.
- IV. Отсутствует необходимость использования методов нейровизуализации в повседневной клинической практике. Проведение рентгенографии показано только при подозрении на компрессионный перелом позвонка у пациента с остеопорозом или с терапией стероидами в анамнезе, и является приемлемым начальным этапом обследования тех пациентов, у которых боль в спине персистирует от 1 до 2 мес, несмотря на стандартную терапию, и при этом нет никаких признаков стеноза канала или компрессии нервного корешка. Рентгенография не может визуализировать грыжу диска и степень стеноза позвоночного канала.
- V. Регулярное проведение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), как и рентгенография, не обеспечивает более качественной терапии. При МРТ у пациентов с неспецифической болью в спине часто обнаруживаются изменения, плохо коррелирующие с неврологической симптоматикой, но подталкивающие врача и пациента к дополнительным, часто ненужным, инвазивным и хирургическим вмешательствам. МРТ, как правило, предпочтительнее КТ.
- VI. Электронейромиографическое исследование при неспецифической боли в спине проводить не рекомендуется.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Фокус на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При назначении лечения необходимо информировать пациента о благоприятном прогнозе при острой боли в спине через 1 мес после начала терапии при условии соблюдения комплаенса и активном образе жизни, исключающем постельный режим.

НПВП — препараты первой линии при боли в спине

НПВП являются основной фармакологической группой средств для купирования острой боли в спине. Это отражено в клинических рекомендациях по «Рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов», совместно разработанных Ассоциацией ревматологов России, Российским обществом по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским научным медицинским обществом терапевтов, Ассоциацией травматологов-ортопедов России и Российской ассоциацией паллиативной медицины (2018) [1]. Аналогичную позицию занимает и международное клиническое сообщество, что, в частности, отражено в Руководстве американского колледжа врачей по неинвазивному лечению боли в спине (2017) [2].

По данным метаанализа 65 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 11 237 пациентов, назначение НПВП при острой боли в спине достоверно эффективнее плацебо по таким показателям, как снижение интенсивности боли, время полного прекращения боли, восстановление функциональной активности и потребность в дополнительных анальгетиках [3].

Все НПВП в эквивалентной дозе одинаково эффективны для купирования острой боли в спине. Однократный пероральный прием НПВП уменьшает боль как минимум на 50 % на 4–6 ч у одного из двух или трех пациентов (индекс number needed to treat NNT 2–3). Получены четкие доказательства равной эффективности селективных (с-НПВП) и неселективных (н-НПВП) противовоспалительных препаратов, при этом с-НПВП имеют существенное преимущество в плане безопасности, поскольку достоверно реже вызывают серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4].

В большинстве случаев для купирования острой боли в спине достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако если боль сохраняется дольше, то курс лечения может быть продлен до 4–8 недель [5].

Среди н-НПВП, блокирующих обе формы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), для лечения боли в спине применяют ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, теноксикам, лорноксикам, напроксен, индометацин, пироксикам, амтолметил гуацин и др.

Из селективных ингибиторов ЦОГ-2 при боли в спине назначают целекоксиб и мелоксикам.

Следует отметить, что при схожести всех НПВП в плане терапии острой боли, у каждого из них есть свои особенности, которые следует учитывать при выборе конкретного НПВП. В качестве примера, рассмотрим препарат теноксикам.

Теноксикам принадлежит к группе оксикамов — производных эноликовой кислоты, которые, в отличие от других НПВП, не содержат в своей структуре карбоксильную группу [6]. Теноксикам, являясь представителем группы оксикамов и обладая всеми преимуществами этого класса соединений, относится к «традиционным» НПВП — неселективным ингибиторам ЦОГ-2. Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 для теноксикама составляет 1,34 (для индометацина более 10,0). Это несомненное клиническое преимущество теноксикама, так как известно, что именно показатели селективности к ЦОГ определяют профиль безопасности и переносимости препарата. НПВП с высокой селективностью к ЦОГ-1 намного чаще становятся причиной серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ [7, 8], а высокая селективность к ЦОГ-2 влечет за собой риск развития тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [9, 10]. Сбалансированность теноксикама в отношении ингибирования двух изоформ ЦОГ определяет безопасность его применения, особенно это важно для пациентов, которые нуждаются в длительных курсах противовоспалительной и обезболивающей терапии. В дополнение необходимо отметить, что теноксикам обладает свойствами антиоксиданта, подавляя образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов, снижает образование окиси азота, уменьшает поствоспалительное склерозирование тканей, подавляет свободный гистамин, уменьшает активность коллагеназы и протеогликаназы [11–13].

Препараты второй линии при боли в спине

- Опиоидные анальгетики и трамадол являются вариантом терапии у пациентов с интенсивной острой или хронической болью в спине, которая не купируется НПВП. При отсутствии эффекта от наркотических анальгетиков необходимо произвести повторную диагностику или найти альтернативный метод терапии.
- Миорелаксанты — тизанидин и толперизон используются для кратковременного уменьшения острой боли в спине, обусловленной мышечным напряжением, но их действие сопровождается седацией.
- Трициклические антидепрессанты (амитриптилин) являются вариантом лечения хронической

боли в спине при отсутствии противопоказаний к этим препаратам. Начинать следует с небольших доз (12,5 мг на ночь) с постепенным повышением при необходимости до 75 мг/сут. Среди ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина доказана эффективность дулоксетина в дозе 60 мг/сут при курсе от 6 до 12 недель. Обезболивающий эффект антидепрессантов не зависит от их основного действия и наступает через 10–14 дней.

- Габапентин (1800–2400 мг/сут) и прегабалин (300–600 мг/сут) рекомендуются для применения у пациентов с радикулопатией с невропатическим компонентом боли. Показатели биодоступности и линейная фармакокинетика прегабалина являются преимуществом для быстрого купирования интенсивных корешковых болей.
- Хондропротекторы, традиционно применяемые при болезнях суставов — хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат / гидрохлорид или их комбинации. В ряде исследований подтверждено, что глюкозамин и хондроитин в больших дозах обладают противовоспалительным и обезболивающим действием.
- В российской клинической практике при люмбаго и радикулопатии достаточно широко назначаются высокодозированные витамины группы В, анальгетическое действие которых показано в экспериментальных работах.

Комбинированная терапия при боли в спине — сочетание НПВП и комплекса витаминов группы В. Международный опыт

Обезболивающее действие тиамин (витамин В₁), пиридоксина (витамин В₆) и цианокобаламина (витамин В₁₂) в терапевтических дозах (намного выше количеств, поступающих с пищей), а также в сочетании с НПВП у пациентов, страдающих от болей в спине, исследуется уже почти 30 лет [14–16]. Обезболивающее действие витаминов группы В объясняют различными механизмами, в том числе противовоспалительным и антиоксидантным эффектом, активацией рецепторов аденозина, модуляцией потенциал-зависимых натриевых каналов (тиамин), блокированием рецепторов P2X под действием АТФ (пиридоксин) и ГАМК-ергическими и серотонинергическими эффектами (цианокобаламин и пиридоксин), а также влиянием на другие системы нейромедиаторов [17–26]. Недавние данные показывают, что потенцирование антиноцицептивных эффектов морфина под действием витаминов группы В можно объяснить внутриклеточными путями, связанными с переносимостью морфина (р-

NR1 и p-PKC), и иммуномодулирующим действием в спинном мозге (IBA1 и IL-1b) [27]. Противовоспалительное действие витаминов группы В описано в экспериментах на животных с моделированием боли, например, механической аллодинии и нейропатической боли [28, 29].

В рандомизированном исследовании Mibielli M. и соавт. [30] приведены убедительные доказательства положительного результата комбинированной терапии НПВП в сочетании с витаминами группы В, по сравнению с монотерапией НПВП, у пациентов с болью в спине.

Результаты систематического обзора и метаанализа, проведенные Calderon-Ospina С.-А. и соавт. [31], опубликованные в 2019 г. в журнале Pain Medicine, также подтверждают данные Mibielli M. и соавт. [30]. Авторы проанализировали результаты четырех исследований с участием пациентов с острой болью в спине или сильным обострением хронической боли, в которых описано сокращение длительности лечения обезболивающими препаратами примерно на 50 % (с 14 до 7 дней или с 7 до 3) в качестве основного ожидаемого результата [14–16, 32]. 189 из 548 пациентов, включенных в метаанализ, достигли основного результата в исследуемой группе (диклофенак + комплекс витаминов группы В), в сравнении с 128 из 560 в контрольной группе (монотерапия диклофенаком) (рис. 1). На основании данных приведенного метаанализа можно утверждать, что комбинированная терапия, включающая НПВП и комплекс витаминов группы В, достоверно уменьшает длительность обезболивающей и противовоспалительной терапии у пациентов с болью в спине [31].

Российский опыт ступенчатой терапии НПВП и витаминами группы В у пациентов с острой болью в спине

В 2021 г., на базе кафедры неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, проф. Баранцевич Е.Р. и соавт. провели исследование эффективности и безопасности ступенчатой терапии НПВП и витаминами группы В у пациентов с острой болью в спине [34]. Целью исследования было сравнение клинической эффективности и профиля безопасности препаратов Тексаред / Нейробион и Амелотекс / Мильгамма у пациентов с острой дорсалгией. В открытом, наблюдательном, ретроспективно-проспективном исследовании приняли участие 70 пациентов с острой поясничной дорсалгией. Было сформировано две группы по 35 пациентов, которым назначена ступенчатая терапия (сочетание в/м и перорального введения) препаратами Тексаред и Нейробион (1-я группа) и Амелотекс и Мильгамма (2-я группа). Группы были сопоставимы по полу [в 1-й группе 25 (71 %) женщин, во 2-й — 24 (69 %)], среднему возрасту ($50,1 \pm 10,5$ и $52,8 \pm 12,0$ года соответственно), характеру и выраженности клинических симптомов, но отличались по характеру сопутствующих заболеваний.

Пациенты 1-й группы (n = 35) в течение 3 дней получали Тексаред 20 мг и Нейробион по 3,0 мл в/м 1 раз в сутки, с 4-го дня — таблетированные формы препаратов: Тексаред 20 мг 1 раз в сутки и Нейробион перорально по 1 табл. 3 раза в сутки в течение 7 дней. Больные 2-й группы (n = 35) — ежедневно получали в/м Амелотекс 1,5 мл (10 мг, в течение 3-х дней) и Мильгамму по 2,0 мл в/м 1 раз в сутки (в течение



Неоднородность: $\tau^2 = 0,06$; $\chi^2 = 5,09$; $df = 3$ ($p = 0,17$); $I^2 = 41$ %.

Тест на суммарный эффект: $Z = 3,25$ ($p = 0,001$).

Рисунок 1. Метаанализ: раннее прекращение приема лекарства пациентами с острой болью в спине в связи с облегчением симптомов, в том числе в исследовании Brüggemann. Лесовидная диаграмма рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось преждевременное прекращение приема препаратов в связи с полным исчезновением боли ($ВАШ \leq 2$) [31].

10 дней), с 4-го дня — таблетированную форму препарата Амелотекс 15 мг 1 раз в сутки (7 дней).

По итогам исследования в двух группах выявлено сопоставимое улучшение состояния после лечения по опросникам Освестри (Oswestry Disability Index, ODI) и Роланда — Морриса (Roland — Morris Disability Questionary, RDQ) и повышение качества сна к 10-му дню наблюдения. В 1-й группе снижение болевого синдрома по ВАШ более выражено: к 3-му визиту снижение на 7,5 балла больше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). В 1-й группе ко 2-му визиту медиана интенсивности боли по ВАШ снизилась на 10 баллов ($p < 0,05$), к 3-му — на 30 баллов ($p < 0,05$). В 1-й группе улучшение общего самочувствия по оценке пациента и врача оказалось более выражено ($p < 0,05$) (рис. 2). В 1-й группе отмечена меньшая болезненность внутримышечного введения препарата. Положительно оценили удобство применения предложенной схемы лечения 32 (91 %) пациента 1-й группы.

После завершения исследования пациенты обеих групп оказались удовлетворены результатами проведенного лечения и положительно оценили удобство применения предложенных схем лечения. В обеих группах к 3-му визиту имело место сопоставимое улучшение результатов по опросникам ODI и RDQ, также наблюдалось улучшение качества сна к окончанию периода наблюдения. Оценка эффективности каждого из режимов терапии показала сопоставимые результаты по мнению как врача, так и пациента. К 3-му визиту в 1-й группе наблюдалось статистически значимое более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ, по сравнению со 2-й группой. Также в 1-й группе имело место более выраженное улучшение общего самочувствия по оценке как пациента, так и врача. Пациентами был отмечен благоприятный профиль

безопасности препаратов, включенных в схемы ступенчатой терапии.

В заключение необходимо отметить, что наиболее востребованным инструментом обезболивающей терапии являются НПВП. Их отличают ясный механизм действия, доказанная эффективность, удобство применения и доступность. В ряду представителей НПВП заслуживает внимания теноксикам (Тексаред, компания Др. Редди'с Лабораторис Лтд., Индия), применяемый в международной и российской клинической практике при различных патологических состояниях, которые сопровождаются системным воспалением и болевыми синдромами различной степени выраженности. Преимущество препарата Тексаред — оперативный обезболивающий эффект, благоприятный профиль безопасности и возможность применения один раз в день, что приобретает особое значение для повышения комплаенса. На основании анализа приведенных данных Тексаред может быть рекомендован для широкого применения в российской клинической практике как в монотерапии, так и составе комбинированных схем лечения у пациентов с болью в спине.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). Научно-практическая ревматология. 2018, 56 (прил. 1), 1-29.
2. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017.
3. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000396.
4. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *eur Urol.* 2018 Apr;73(4):583-95.
5. Кукушкин МЛ. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал.* 2014;(11):844-8.
6. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a Class of NSAIDs and beyond *IUBMB Life.* 2014 Dec; 66(12): 803-811.
7. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563-8.
8. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of 6NSAIDs // *Drug Safety* 2004; 27: 411-20.
9. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetam C, Levy G et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study // *Lancet* 2005; 365: 475-81.
10. Mukherjee D, Nissen S, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // *JAMA* 2001; 286: 954-9.
11. Van Antwerpen P, Nève J. In vitro comparative assessment of the scavenging activity against three reactive oxygen species of non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxycam and sulfoanilide families. *eur J Pharmacol* 2004;496(13):55-61.
12. Ferrari GV, Natera J, Paulina Monta ña M Scavenging of photogenerated ROS by Oxycams. Possible biological and environmental implications. *J Photochem Photobiol B* 2015;153:233-9.
13. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Erdogan H, et al. In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. *Ann Clin Lab Sci* 005;35(2):137-43.
14. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: Results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus

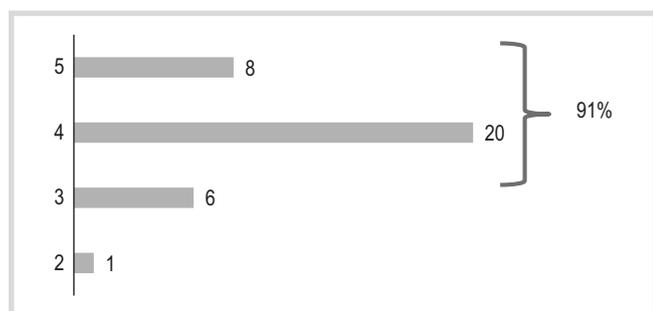


Рисунок 2. Результаты оценки удовлетворенности лечением пациентами 1-й группы (диаграмма)

- 1 пациент — состояние не изменилось
- 6 пациентов — состояние частично улучшилось
- 20 пациентов — состояние улучшилось
- 8 пациентов — состояние стало значительно лучше
- 91 % пациентов удовлетворены лечением

- 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 107–15.
15. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes // *Z Rheumatol* 1988; 47 (5): 351–62.
 16. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 116–20.
 17. Hurt JK, Coleman JL, Fitzpatrick BJ, et al. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine // *PLoS One* 2012; 7 (10): e48562.
 18. Song X-S, Huang Z-J, Song X-J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // *Anesthesiology* 2009; 110 (2): 387–400.
 19. Theriault O, Poulin H, Thomas GR, Friesen AD, Al-Shaqha WA, Chahine M. Pyridoxal-5' — phosphate (MC-1), a vitamin B6 derivative, inhibits expressed P2X receptors // *Can J Physiol Pharmacol* 2014; 92 (3): 189–96.
 20. Chiang E-P, Smith DE, Selhub J, Dallal G, Wang Y-C, Roubenoff R. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6 // *Arthritis Res Ther* 2005; 7 (6): R1254–62.
 21. Erfanparast A, Tamaddonfard E. Effects of intracortical microinjection of vitamin B12 on penicillin-induced epileptiform activity in rats // *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2015; 75 (2): 200–7.
 22. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, Etemad L. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice // *Arzneimittelforschung* 2012; 62 (7): 324–9.
 23. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice // *Iran Biomed J* 2008; 12 (3): 173–8.
 24. McCarty MF. High-dose pyridoxine as an "antistress" strategy // *Med Hypotheses* 2000; 54 (5): 803–7.
 25. Lerner V, Miodownik C, Kapsan A, et al. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (11): 1648–54.
 26. Friso S, Jacques PF, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J. Low circulating vitamin B (6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels // *Circulation* 2001; 103 (23): 2788–91.
 27. deng X-T, Han Y, Liu W-T, Song X-J. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice // *Pain Med* 2017; 18 (10): 1961–74.
 28. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, et al. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund's adjuvant // *Pharmacol Rep* 2017; 69 (5): 1036–43.
 29. Onk D, Mammadov R, Suleyman B, et al. The effect of thiamine and its metabolites on peripheral neuropathic pain induced by cisplatin in rats // *Exp Anim* 2018; 67 (2): 259–69.
 30. Mibielli M, Geller M, Cohen J, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study // *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2589–99.
 31. Calderon-Ospina C.-A., Nava-Mesa M.O. et al. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Medicine*, 0(0), 2019, 1–16.
 32. Mibielli M, Geller M, Cohen J, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11):2589–99.
 33. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol* 1988;47(5):351–62.
 34. Баранцевич. Е.Р., Яковлев А.А., Гаврилова Е.А. и соавт. Исследование эффективности и безопасности ступенчатой терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и витаминами группы В у пациентов с острой дорсалгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021, т. 121, №10, с. 53-57.